

# 베체트병 환자에서 발생한 주폐포자충 폐렴 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실\*, AIDS 연구소†, 피부과학교실†

정지영\*, 최석훈\*, 박운선\*, 진범식\*, 한상훈\*, 허규연\*, 심완섭\*, 이재혁\*, 정상윤\*

최한석\*, 최준용\*†, 박운수\*†, 조정호\*†, 장경희\*†, 송영구\*†, 이광훈†, 김준명\*†

## A Case of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in a Patient with Behçet Syndrome

Ji Young Jung, M.D.\*, Suk Hoon Choi, M.D.\*, Yoon Seon Park, M.D.\*, Bum Sik Jin, M.D.\* Sang Hoon Han, M.D.\*

Hur Kyu Yun, M.D.\*, Wan Sub Shim, M.D.\*, Jae Hyuk Lee, M.D.\*, Sang Youn Jung, M.D.\*, Han Suk Choi, M.D.\*

Jun Yong Choi, M.D.\*, Yoon Soo Park, M.D.\*†, Chung Ho Cho, M.D.\*†, Kyung Hee Chang, M.D.\*†

Young Goo Song, M.D.\*†, Kwang Hoon Lee, M.D.\*†, and June Myung Kim, M.D.\*†

Department of Internal Medicine, AIDS Research Institute\*, and Department of Dermatology†

Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

*Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) is one of the most common causes of infection in patients with HIV infection. With the development of effective prophylactic agent, the incidence of PCP in patients with HIV infection has been declining. On the other hand, however, the incidence of PCP has been increasing in immunocompromised hosts without HIV infection, such as rheumatoid arthritis, bone marrow transplantation and Behçet syndrome. The increased occurrence of PCP in non-HIV- infected subjects has been attributed to several factors, such as use of stronger immunosuppressive regimens, higher awareness of PCP, advanced diagnostic technology and nosocomial spread of *P. carinii*. The occurrence of PCP in patients who receive immunosuppressive drugs for autoimmune disease has not been well known in Korea. We report a patient with Behçet syndrome who suffered from PCP after immunosuppressive drugs.

**Key Words :** *Pneumocystis carinii*, *Pneumocystis carinii* pneumonia, Immunocompromised host, Behçet syndrome

## 서론

주폐포자충 폐렴(*Pneumocystis carinii* pneumonia; PCP)은 주로 후천성 면역결핍증후군(acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) 환자에서 발생하는 기회감염 질환이며 효과적인 항레트로바이러스 제제의 투여 및 일차예방으로 점차 그 발생율이 감소하고 있는 반면, 최근에는 후천성 면역결핍증후군 환자가 아닌 사람들에서의 발생이 증가하고 있다. 그 이유로는 면역억제제의 사용과 주폐포자충 폐렴에 대한 경각심의 증가, 진단 기술의 발전, 그리고 주폐포자충의 병원내 전파 등이 있다. 주폐포자충 폐렴이 발생하는 후천성 면역결핍증후군 이외의 질환은 암, 장기 이식, 자가면역질환(류마티스

스 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 궤양성 대장염) 등이다. 국내에서도 자가면역질환 환자에서 면역억제제들이 흔히 사용되지만 면역억제제 투여에 따른 주폐포자충 폐렴의 발생은 잘 알려져 있지 않다(1). 따라서, 저자들은 면역 억제 치료를 받은 베체트 증후군 환자에서 발생한 주폐포자충 폐렴 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

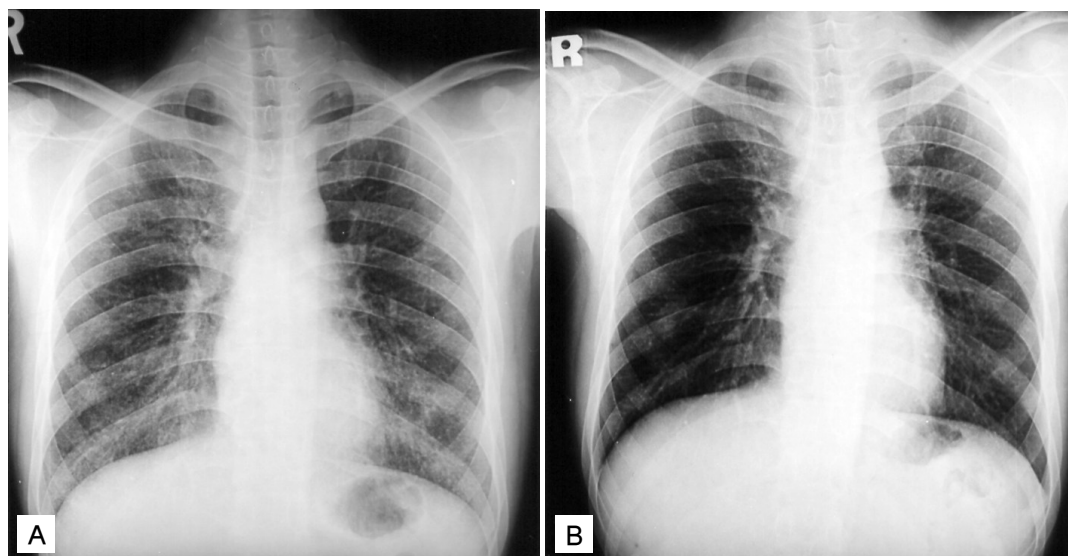
26세 남자 환자가 한 달 전부터 발생한 마른기침을 주소로 내원하였다. 3년전 부고환염, 구강내 궤양, 포도막염을 진단 받았고 2년전 시력감퇴 증상 있어 베체트 증후군을 진단 받았다. 부신피질호르몬(triamcinolone 40 mg)과 cyclosporin으로 치료하였으나 증세 호전되지 않고 오심, 구토, 속쓰림 증상 있어 치료 6개월만에 자의로 중단 후, 양측 하지의 저린 감각과 근력 약화 증세 발생 후 저절로 호전되었다. 그러

접수: 2003년 7월 16일, 승인: 2003년 10월 17일  
교신저자: 김준명, 서울시 서대문구 신촌동 산 134  
연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: 02)361-5431, Fax: 02)393-6884  
E-mail: jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

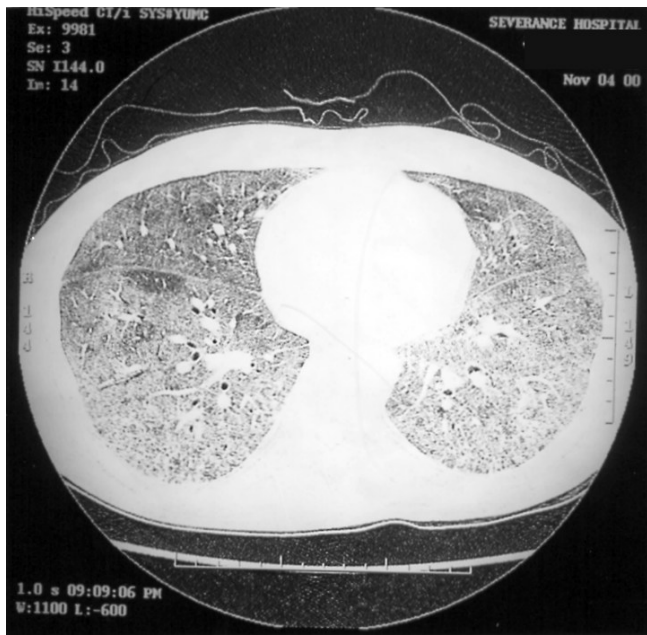
나, 1년 전 4일간의 양측 하지의 저린 감각 및 마비증상으로 신경성 베체트병 진단 받고 steroid pulse therapy 및 cytoxan (150 mg) 치료를 받았다. 그 후 부신피질호르몬(triamcinolone 4 mg에서 40 mg)을 지속적으로 가감하며 투여 받던 중 4개월 전에는 오른쪽 흉부에 발생한 대상포진으로 acyclovir를 투여받았다.

내원 당시 발열, 가래, 호흡 곤란은 없었으며 지속적인 마른 기침과 전신 피로감을 호소하였다. 활력 징후는 혈압 110/80 mmHg, 호흡수 20/min, 맥박수 92/min, 체온 36.8℃ 이었다. 신체검사상에서 만성 병색을 보였고, 의식은 명료하였다. 결막은 약간 창백하였으며, 공막에 황달은 관찰되지 않았다. 인두 충혈이나 편도선의 비대, 부비동의 압통, 림프절의 종대는 없었다. 흉부 검사에서 심음은 정상이었고 미세한 수포음이 청진되었다. 간과 비장은 만져지지 않았고 양측하지에 함요 부종은 없었으며 사지의 근력약화 소견은 없었다. 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사상 백혈구 수  $7,510/\mu\text{L}$ (중성구 79%, 림프구 12%, 단핵구 6%), 혈색소 13.3 g/dL, 헤마토크리트 38%, 혈소판 수  $254,000/\mu\text{L}$ 이었다. 객담에 대한 그람 염색 및 배양 검사, 결핵 도말 검사는 음성이었으며 결핵 중합효소연쇄반응도 음성이었다. CD4+T 세포 수  $120.2/\mu\text{L}$ , CD8+T 세포수  $343.1/\mu\text{L}$ 였으며 CD4+/CD8+ 비는 0.35였다. CMV IgM (cytomegalovirus immunoglobulin M)은 양성 소견이었고 CMV-EA IPA (cytomegalovirus early antigen immunoperoxidase assay, CMV matrix protein pp65)는 0/ ( $2 \times 10^5$  PMNLs)이었다. ESR 54 mm/hr, CRP 6.37 mg/dL이었고 혈

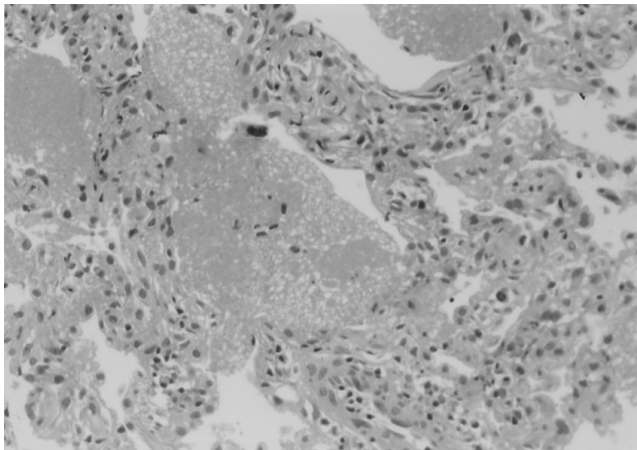
청 총단백 6.5 mg/dL, 알부민 3.3 mg/dL이었다. 흉부 단순 촬영 사진상(Figure 1A) 미세하고 균일한 결절 또는 간질성 침윤이 전폐야에서 보였으며, 흉부 컴퓨터 단층 촬영상(Figure 2) 미만성의 간유리 혼탁 소견이 전폐야에서 보였고 소엽간 중격 비후의 소견이 있었다. 임상 소견 및 방사선 소견상 속립성 결핵 및 거대세포바이러스 폐렴 의심되어 경험적으로 항결핵제(Isoniazid 400 mg, Ethambutol 800 mg, Rifampin 600 mg, Pyrazinamide 1,500 mg) 및 ganciclovir 투여를 시작하였다. 경험적 항생제 치료에도 불구하고 마른 기침이 심해지고 호흡곤란 증상이 발생하였으며 혈액 가스 검사상 pH 7.45,  $\text{PCO}_2$  42.3 mmHg,  $\text{PaO}_2$  43.9 mmHg,  $\text{tCO}_2$  81.4 mmol/L,  $\text{AaDO}_2$  56 mmHg으로 저산소증이 나타나고 흉부 단순 촬영상 간질성 침윤 소견 심해져 기관지 폐포 세척술 및 경기관지 폐생검을 시행하였다. Hematoxylin 및 eosin 염색상(Figure 3) 폐포내 거품양상의 액포성 삼출액 소견과 methenamine silver 염색상 주폐포자충 포낭벽 염색 소견으로 주폐포자충 폐렴으로 확진되어 single strength sulfamethoxazole/trimethoprim (80 mg/400 mg) 12 tablet/day 와 prednisone (60 mg/day on Day 1 to 5, 30 mg/day on Day 6 to 10, 15 mg/day on Day 11 to 21)으로 21일간 치료 후 마른 기침 및 호흡곤란 호전되고 흉부 단순 촬영상(Figure 1B) 호전되어 퇴원하였고 이차적 예방으로 sulfamethoxazole/trimethoprim (80 mg/400 mg) 1 tablet/day 투여하며 현재 외래 추적 관찰 중이다.



**Figure 1.** A) Reticulonodular and interstitial thickening patterns on entire lung fields. B) Improved reticulonodular pattern



**Figure 2.** Diffuse ground glass pattern on the entire lung fields and interlobar septal thickening prominent at the dependent portion of both lungs.



**Figure 3.** Foamy, amorphous material resembling proteinaceous edema fluid in alveolar space 400 $\times$ , Hematoxylin & Eosin stain.

## 고 찰

주폐포자충 폐렴은 후천성 면역결핍증후군이 유행하기 전에는 드문 질환으로 1956년 처음 보고되었다. 주로 세포성 면역 결핍 질환이 동반된 조산아, 감마글로불린 결핍 소아나 다양한 암, 장기 이식, 자가면역 질환으로 인해 면역억제제를 치료받는 환자에서 병발하였으나 1980년대 후반에 들어 후천성 면역결핍증후군이 유행하면서 발생률이 급격히 증가한 질환이다(1-4). 그러나 효과적인 항 HIV제제의 투여 및 일차 예방으로 점차 그 발생률이 감소하는 추세이다. 우리나라에서

는 1985년 처음 보고되었고 김 등(5)에 따르면 주폐포자충 폐렴은 칸디다증 다음으로 흔한 기회감염이며 예방요법과 항 HIV 치료가 적절히 유지되지 못한 감염자에서 대부분 발생하는 양상을 보였다고 한다. 한편, 최근 들어서 후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하 환자에서 주폐포자충 폐렴의 발생률이 증가하고 있다. 그 이유는 주폐포자충 폐렴에 대한 경각심이 높아지고 진단 기술이 발전하였으며 면역억제제의 사용으로 면역능이 감소된 환자들이 증가하였기 때문이다. 여러 의료기관에서 조사한 바에 따르면 후천성 면역결핍증이 아닌 환자에서의 주폐포자충 폐렴은 혈액암, 장기 이식, 염증성 질환, 고형 장기암이 있는 환자의 빈도순으로 발생하였으며, 이들 중 90% 이상에서 진단 한 달 이내에 전신적인 부신피질 호르몬 치료를 받은 것으로 알려져 있다(6).

주폐포자충 폐렴의 소인으로는 앞에서 언급한 부신피질 호르몬 외에도 항암 약물제제, 면역 억제제, 진단시 환자의 면역저하 상태 등이다. 지속적 부신피질호르몬 투여로 인해 폐와 혈액내 상대적 CD4 세포 결핍 및 폐포내 탐식세포 기능장애 등이 면역 저하의 기전으로 생각되고 있으며 투여 용량과 투여 기간이 중요시 되고 있다(6-9). 비록 주폐포자충 폐렴의 발생을 증가시키는 부신피질 호르몬 양과 투여기간이 정확하게 알려진 것은 아직 없으나 Sepkowitz 등(4)은 매일 20 mg 이상의 부신피질호르몬을 한 달 이상 투여한 경우에 발생이 증가하는 것으로 보고하였다. Yale 등(6)에 의하면 부신피질 호르몬 투여에 따른 주폐포자충 폐렴이 발생한 환자에서 부신피질 호르몬(prednisone)의 투여 용량은 매일 평균 30 mg이며 평균 투여 기간은 12주였으며 용량이 16 mg 이내인 경우와 기간이 8주 이내인 경우에도 주폐포자충 폐렴이 발생하였다고 한다. 저자들이 보고한 환자는 3년 전부터 전신적 부신피질 호르몬 투여 및 1년전부터 cyclophosphamide 치료를 받았으며 triamcinolone은 8 mg에서 50 mg 투여받았고, alkyloxan은 150 mg 투여 받은 경우로 지속적 전신적 면역 억제 치료를 받았으나 주폐포자충에 대한 일차적 예방은 하지 않았다.

후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하 환자에서의 주폐포자충 폐렴의 임상양상은 후천성 면역결핍증후군 환자에서의 주폐포자충 폐렴보다 더 급성이고 심한 양상을 보이고 증상의 평균기간이 짧은 것으로 알려져 있다(10-12). 이러한 차이는 후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하환자에서 보다 후천성 면역결핍증후군 환자에서 *P. carinii*에 대한 염증반응이 감소되어 있기 때문으로 생각된다. Mansharamani 등(12)에 따르면 후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하 환자에서

주폐포자충 폐렴으로 인한 병원 입원 기간, 중환자실 입원율, 기계환기 필요성, 그리고 치사율은 후천성 면역결핍증후군 환자의 경우보다 높았다.

여러 가지 감염이 주폐포자충 폐렴 환자에서 동반될 수 있는데, 가장 흔한 동반 감염은 거대세포 바이러스 감염으로 알려져 있다. 박 등(11)은 주폐포자충 폐렴을 진단받은 후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하 환자들에서 거대세포바이러스 감염이 예후에는 영향을 미치지 않았다고 보고하였다. 그 외 연구에서는 세균성 폐렴, 거대세포 바이러스 폐렴, 진균성 폐렴 등이 동반함을 보고하였으며 다른 감염이 동반된 군에서 예후가 불량함을 보고하여 동반 감염에 대한 예후는 아직 논란의 여지가 있다. 본 환자에서 거대세포바이러스에 대한

IgM 항체 양성 소견 및 흉부 촬영상 간질성 침윤 소견이 있었으나 조직검사 상 특징적인 핵내 봉입체 소견은 관찰되지 않았고 말초혈액 림프구에서 거대세포 바이러스 항원이 검출되지 않아 동시감염은 아닌 것으로 생각된다.

후천성 면역결핍증후군 환자에서 주폐포자충 폐렴의 치료는 21일간 sulfamethoxazole/trimethoprim 투여 및 중등도에서 중증의 감염시 보조적 부신피질 호르몬 투여가 여러 연구결과를 통해 권유되고 있는데 반해, 후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하 환자에서의 주폐포자충 폐렴에 대한 치료는 확립되어 있지 않으며 특히 부신피질 호르몬의 보조적 투여가 논란의 대상이 되고 있다(12). Pareja 등(13)은 후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하 환자에서의 주폐포자충 폐렴의 치료시 고용량의 부신피질 호르몬을 보조적으로 투여한 경우 기계환기의 기간과 중환자실 입원기간, 치사율이 적은 것으로 보고하였지만, 투여 적응증, 기간, 용량에 대한 연구가 더 이루어져야 할 것이다. 후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하 환자에서의 주폐포자충 폐렴 치료기간이 14일이고 후천성 면역결핍증후군 환자에서의 치료기간은 21일로 더 긴데 이는 후천성 면역결핍증후군 환자에서 약물에 대한 반응이 느리기 때문이다. 본 환자에서는 후천성 면역결핍증후군 환자에 준해서 스테로이드와 single strength sulfamethoxazole/trimethoprim (80 mg/400 mg) 12 tablet을 21일간 투여하여, 방사선학적으로 미세 결절과 간질성 침윤이 소실되었고, 마른기침 및 호흡곤란도 호전을 보였다. 정확하게 밝혀진 바는 없지만 스테로이드 치료가 균의 파괴와 제거의 과정에서 폐의 염증 반응의 완화에 기여하는 것으로 알려져 있다.

후천성 면역결핍증후군 환자에서 주폐포자충 폐렴에 대한 일차적 예방에 대해 많은 연구가 이루어졌는데, 일차적 예방

의 적응증으로는 CD4+T 세포 수가  $<200/\mu\text{l}$ 인 경우, 2주 이상  $37.8^{\circ}\text{C}$  이상의 설명되지 않는 열이 있는 경우, 구인두 칸디다증의 병력이 있는 경우이다. 후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하 환자에서 일차적 예방의 적응에 대해서는 아직 확실히 정립되지 않았다. Mauelle 등(14)은 피부근염(dermatomyositis) 환자에서 부신피질 호르몬 투여기간이 길수록 림프구감소증의 심화, 특히 CD4+T 세포수의 분획이 감소된 소견을 보고하였다. 또한, 부신피질 호르몬 투여 전의 림프구 수 및 CD4+T 세포수가 주폐포자충 폐렴이 발생한 군에서 더 낮음을 보고하였다. Mansharamani 등(12)도 후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하 환자에서 발생한 주폐포자충 폐렴군에서 측정된 CD4+T 세포수가 정상보다 낮았는데 91%의 환자에서는 CD4+T 세포수가  $300/\mu\text{l}$ 이하인 것을 보고하였다. 후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하 환자에서 기회감염을 예측하기 위한 말초혈액 CD4+T 세포수의 유용성에 대한 추가적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

그 뿐 아니라, 이차적 예방도 필요한데, 일반적으로 후천성 면역결핍증후군 환자에서 double strength sulfamethoxazole/trimethoprim (160 mg/800 mg) 1 tablet을 매일 투여하나 독성을 줄이기 위해 1주 3회의 double strength sulfamethoxazole/trimethoprim (160 mg/800 mg)나 매일 single strength sulfamethoxazole/trimethoprim (80 mg/400 mg) 1 tablet의 투여가 제시되고 있다. 본 증례의 환자는 주폐포자충 폐렴 치료후 single strength sulfamethoxazole/trimethoprim (80 mg/400 mg) 1 tablet을 매일 투여 받았다.

후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하 환자에서 주폐포자충 폐렴을 예방하고 조기 진단하기 위해서는 면역억제 치료에 따른 주폐포자충 폐렴 발생에 대한 경각심을 키우고 그에 대한 생물학적인 지표를 세워 일차적 예방을 시행하여야 한다. 그리고, 폐렴이 의심될 때에는 후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하 환자에서의 임상양상 및 경과, 예후가 후천성 면역결핍증후군 환자의 경우보다 불량하므로 적극적인 진단과 치료가 요구된다. 또한 후천성 면역결핍증후군이 아닌 면역저하 환자에서 주폐포자충 폐렴의 효과적인 치료를 위해서는 약물의 용량 및 기간, 그리고 보조적인 부신피질 호르몬 투여 용량에 대한 연구와 함께 이차적 예방을 위한 연구도 이루어져야 할 것이다.

## 요 약

저자들은 면역 억제 치료를 받은 베체트 증후군 환자에서 발생한 주폐포자충 폐렴을 기관지 폐포 세척술 및 경기관지

폐생검을 통해 진단하고 치료한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Raychaudhuri SP, Siu S: *Pneumocystis carinii pneumonia in patients receiveing immunosuppressive drugs for dermatological diseases. Br J Der* 141:528-530, 1999
- 2) Tjark CS, Robert LY: *Pneumocystis carinii pneumonia. Seminars in Respiratory Infection* 14:333-343, 1999
- 3) Walzer PD: *Experimental models for Pneumocystis carinii infections. Lung Biol Health Dis* 22:7-76, 1984
- 4) Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE: *Pneumocystis carinii pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. JAMA* 267:832-837, 1992
- 5) 김준명, 조균제, 홍성관, 정주섭, 장경희, 김창오, 박윤수, 조정호, 김효일, 최영화, 송영구: 국내 HIV감염/AIDS의 역학적 및 임상적 양상. *대한내과학회지* 61:355-364, 2001
- 6) Yale SH, Limper AH: *Pneumocystis carinii pneumonia in patients without AIDS: associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc* 71:5-13, 1996
- 7) Masur H, Lanc HC, Kovacs JA: *Pneumocystis carinii pneumonia: from bench to clinic. Ann Intern Med* 111: 813-826, 1989
- 8) Walzer PD, LaBinc M, Redington TJ: *Lymphocyte changes during chronic administration of and withdrawal from corticosteroids: relation to Pneumocystis carinii pneumonia. J Immunol* 133:2502-2508, 1984
- 9) Siminski J, Kidd P, Phillips GD: *Reversed helper/suppressor T-lymphocyte ratio in bronchoalveolar lavage fluid from patients with breast cancer and Pneumocystis carinii pneumonia. Am Rev Respir Dis* 143: 437-440, 1991
- 10) 박 완, 김유겸, 이진성, 안종준, 홍상범, 심태선, 임채만, 이상도, 김우성, 김동순, 김원동, 고윤석: 비AIDS 면역 결핍환자에서 발생한 주폐포자충 폐렴의 예후인자. *결핵 및 호흡기 질환* 45:805-812, 1998
- 11) Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM: *Pneumocystis carinii pneumonia: A comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. Ann Intern Med* 100: 663-671, 1984
- 12) Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H: *Management and outcome patterns for adult Pneumocystis carinii pneumonia, 1985 to 1995: Comparison of HIV-associated cases to other immunocompromised states. Chest* 118:704-711, 2000
- 13) Pareja JG, Garland R, Koziel H: *Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV Pneumocystis carinii pneumonia. Chest* 113:1215-1224, 1998
- 14) Viguier M, Fouere S, De La Slmoniere P, Rabian C: *Peripheral blood lymphocyte subset counts in patients with dermatomyositis: Clinical correlations and changes following therapy. Medicine* 82:82-86, 2003s